

# Manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas en demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica: dos polos de una entidad común

PATRICIA LILLO<sup>1</sup>, JOSÉ MANUEL MATAMALA<sup>2,3</sup>, DANIEL VALENZUELA<sup>1,4</sup>, RENATO VERDUGO<sup>2</sup>, JOSÉ LUIS CASTILLO<sup>2</sup>, AGUSTÍN IBÁÑEZ<sup>5-8,a</sup>, ANDREA SLACHEVSKY<sup>2,9-12</sup>

## Overlapping features of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis

*Recent genetic and neuropathologic advances support the concept that frontotemporal dementia (FTD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are overlapping multisystem disorders. While 10-15% of ALS patients fulfil criteria for FTD, features of motor neuron disease appear in approximately 15% of FTD patients, during the evolution of the disease. This overlap has been reinforced by the discovery of Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa (TDP43) inclusions as the main neuropathologic finding in the majority of ALS cases and almost a half of FTD cases. Also, an expansion in the intron of C9ORF72 (chromosome 9p21) has been identified in families affected by ALS, ALS-FTD and FTD. This review provides an update on the recent genetic and neuropathologic findings of ALS and FTD and a characterization of their clinical presentation forms, based on the current diagnostic criteria. Finally it underscores the importance of having a national registry of patients with ALS and FTD, to provide an earlier diagnosis and a multidisciplinary care.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 867-879)

**Key words:** Amyotrophic lateral sclerosis; Frontotemporal dementia; Motor neuron disease.

La demencia frontotemporal (DFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) han sido clásicamente consideradas enfermedades neurodegenerativas que afectan exclusivamente áreas frontotemporales y motoras respectivamente. Sin embargo, se ha demostrado que son entidades multisistémicas<sup>1-3</sup> que se sobreponen

clínica y patológicamente<sup>4-8</sup> en 10 a 15% de los casos<sup>9-11</sup>. Este continuo clínico se ve reforzado a dos niveles: patológico, por la identificación de la proteína TDP43 (TAR DNA binding protein 43 kD) como el principal componente de las inclusiones ubiquitina positiva en ELA y en 50% de los casos con DFT<sup>12,13</sup>; y a nivel genético por la identificación

<sup>1</sup>Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Laboratorio de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Servicio de Neurología. Complejo Asistencial Barros Luco. Servicio de Salud Matropolitano Sur. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Laboratorio de Psicología y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>6</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

<sup>7</sup>Universidad Autónoma del Caribe, Barranquilla, Colombia.

<sup>8</sup>Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Social (LaNCyS), Núcleo de Investigación para las Neurociencias UDP-INECO (UIFCoN), Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

<sup>9</sup>Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

<sup>10</sup>Centro de Investigación Avanzada en Educación, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>11</sup>Servicio de Neurología, Clínica Alemana, Santiago, Chile.

<sup>12</sup>Departamento de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Ph.D.

Fuente de apoyo financiero: Agustín Ibáñez: CONICYT/FONDECYT Regular (1130920), Foncyt-PICT 2012-0412, Foncyt-PICT 2012-1309, CONICET and INECO Foundation. Andrea Slachevsky: PIA-Conicyt Proyecto CIE-05 Grant y Proyectos U-Apoya (Enlace VID 2013), Universidad de Chile.

Recibido el 12 de septiembre de 2013, aceptado el 20 de enero de 2014.

Correspondencia a:

Dra. Patricia Lillo Zurita MD, PhD  
Departamento de Neurología Sur, Universidad de Chile. Hospital Barros Luco Trudeau.  
Avda. José Miguel Carrera 3204, San Miguel.  
Santiago, Chile.  
Tel-fax: 56 2 25763337  
plcz@uchile.cl

Dra. Andrea Slachevsky MD, PhD  
Centro de Investigación Avanzada en Educación, Universidad de Chile.  
Periodista José Carrasco Tapia 75, Santiago, Chile.  
aslachevsky@me.com

de la expansión de un hexanucleótido repetido en un intrón del gen C9ORF72 (cromosoma 9p21) en 25% de los casos con ELA familiar y 12% con DFT familiar<sup>14,15</sup>.

Los pacientes con DFT que desarrollan ELA tienen una evolución más rápida y peor pronóstico, pero no existen marcadores que permitan la realización de un diagnóstico precoz de DFT-ELA<sup>9,16</sup>. En este artículo revisamos la evidencia de la sobreposición entre DFT y ELA en cuanto al cuadro clínico y su relación con nuevos hallazgos genéticos y patológicos.

## Presentación clínica

### Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) es la segunda causa más común de demencia en menores de 65 años. La prevalencia en el Reino Unido alcanza 15 casos por 100.000 habitantes de 45-64 años<sup>17</sup>. Produce atrofia focal de lóbulos frontales y temporales y se manifiesta por dos formas de presentación: una variante conductual (DFTvc) y una variante con compromiso del lenguaje que a su vez se subdivide en 2 subtipos: demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF).

### Demencia frontotemporal variante conductual

La demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) se caracteriza por cambios prominentes de personalidad y conducta social que reflejan el compromiso de las áreas orbitales y mesiales de los lóbulos frontales<sup>18</sup>.

El inicio suele ser insidioso y el paciente presenta escasa conciencia de enfermedad.

La apatía es predominante, manifestada por inercia y falta de motivación. Los pacientes pierden interés en cosas que habitualmente solían hacer (pasatiempos, trabajo) y se vuelven socialmente retraídos.

La desinhibición es otro síntoma prominente y puede coexistir con la apatía. Se caracteriza por comentarios indecorosos, conducta embarazosa, gastos extras de dinero o ludopatía. Otras alteraciones frecuentes son: i) rigidez mental, conductas estereotipadas o rituales, perseveraciones y tendencia a acumular cosas; ii) aplanamiento afectivo y pérdida de empatía, que impactan significativamente las relaciones interpersonales; iii) alteraciones en los hábitos alimentarios con una

preferencia muy marcada por carbohidratos<sup>19-22</sup>. Al contrario, síntomas psicóticos se han reportado en sólo 14% de pacientes con DFT<sup>23-25</sup> y parecen ser un marcador más específico de DFT asociada a ELA.

Existe un subgrupo de pacientes con cambios de personalidad y comportamiento social suficientes para sospechar un diagnóstico de DFTvc pero que muestran una lenta o ninguna progresión a través de los años<sup>26-30</sup>. Este perfil no progresor/fenocopia, se caracteriza por ausencia de atrofia cerebral en RM cerebral y ausencia de hipometabolismo en tomografía por emisión de positrones con flourodeoxiglucosa (FDG-PET)<sup>26,31</sup>. Su etiología se desconoce.

Desde el punto de vista cognitivo, inicialmente los pacientes con DFTvc pueden tener rendimiento normal en pruebas neuropsicológicas clásicas, pese a presentar cambios conductuales significativos<sup>32</sup>. No obstante, en más de 90% de casos con DFTvc se encuentra una alteración disejcutiva con tests de tamizaje cognitivo, como el *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised*, ACE-R<sup>33,34</sup>. Recientemente se ha descrito que pacientes con DFTvc presentan un patrón consistente de deterioro en tests de funciones ejecutivas tales como: control inhibitorio (Hayling test), memoria de trabajo (dígito en orden inverso) y flexibilidad (Fluidez lexical y *Trail Making Test B*). El desempeño en el Hayling test, fluidez lexical y serie de dígitos en orden inverso permitió distinguir en 89,5% a los pacientes con DFTvc de aquellos con enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>28,35</sup>.

Estos pacientes también presentan alteraciones en cognición social<sup>36</sup>, evidenciadas en tests que evalúan tanto la comprensión de sarcasmo<sup>37</sup> y teoría de la mente (capacidad de inferir el estado mental e intenciones de otros) como la "lectura de la mente en los ojos" (MIE) y "faux pas" (FP)<sup>38,39</sup>. Estos trastornos han sido asociadas a atrofia fronto-temporo-insular<sup>40</sup>. El reconocimiento de emociones, especialmente las negativas (miedo, tristeza, ira y asco), está también alterada<sup>41</sup>. Hasta ahora, el test que ha demostrado ser más específico de disfunción del córtex prefrontal ventromedial es el Mini-SEA, que permitió diferenciar en 82% pacientes con DFTvc de pacientes con EA. Esta batería contiene una versión modificada del Ekman Test para reconocimiento emocional y del *FP Recognition Test* (teoría de la mente)<sup>42</sup>.

Aunque algunos pacientes con DFTvc tienen

alteración de memoria episódica similar a la presentada en EA, el lenguaje y habilidades visuoespaciales están preservadas en etapas iniciales e intermedias de la enfermedad<sup>43,44</sup>.

### Crterios diagnósticos

Hasta ahora los criterios para DFTvc habían

sido dictaminados por *The Standard Consensus Criteria for bvFTD* publicado en 1998<sup>19</sup>. Con el objeto de identificar tempranamente la enfermedad y definir más claramente los síntomas conductuales, un estudio multicéntrico con series patológicas estableció nuevos criterios *The New International Consensus Group's Diagnostic Criteria*<sup>22</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos demencia fronto-temporal conductual (Raskovsky et al., Brain 2011)**

Enfermedad Neurodegenerativa Deterioro progresivo en comportamiento y/o cognición	
<b>I. DFTvc Posible (3 de A-F presentes)</b>	
A)	Desinhibición precoz de comportamiento (1 o más). Desinhibición conductual temprana (2-3 años) Conducta social inapropiada Acciones impulsivas o sin cuidado Pérdida de los modos o decoro
B)	Apatía o inercia temprana (2-3 años) Pérdida de interés y motivación Iniciación de la conducta disminuida
C)	Pérdida precoz de la simpatía o la empatía (1 o más) Disminuida respuesta a las necesidades y sentimientos de otros Disminuido interés social, relaciones con otros o calidez personal
D)	Conducta perseverativa, estereotipada, compulsiva o con rituales a) Movimientos simples repetitivos b) Conductas compulsivas complejas c) Lenguaje estereotipado
E)	Cambios en la alimentación e hiperoralidad a) Cambios en las preferencias alimentarias (particularmente carbohidratos) b) Aumento del consumo de alcohol o cigarrillos
F)	Perfil neuropsicológico (los tres son necesarios) a) Déficits en tareas ejecutivas b) Menor compromiso en memoria episódica c) Menor compromiso de habilidades visuoespaciales
<b>II. DFT variante conductual (DFTvc) probable</b>	
Todos los síntomas señalados a continuación deben estar presentes para cumplir los criterios	
A.	Criterios para DFTvc posibles
B.	Presentar un deterioro significativo en las actividades de la vida diaria evidenciado por reporte de cuidador o por CDR o escalas de las actividades de la vida diaria
C.	Neuroimagen compatible con DFTvc: C1 o C2 deben estar presentes: C1. Atrofia frontal o temporal anterior en RNM o Scanner cerebral C2. Hipometabolismo + frontal o temporal anterior en PET o SPECT
<b>III. DFT variante conductual con patología definitiva FTLD</b>	
Criterios A & B o C deben estar presentes	
A.	Cumple criterios para DFTvc posible o probable
B.	Evidencia histopatológica de FTLD en biopsia o estudio post-mortem
C.	Presencia de una mutación patogénica conocida
<b>IV. Criterios de exclusión para DFTvc</b>	
Criterios A & B deben ser respondidos negativamente para hacer el diagnóstico de DFTvc Criterios C puede ser positivo para DFTvc pero debe ser negativos para	
A.	El patrón de trastornos se explica mejor por otra enfermedad no degenerativa del Sistema Nervioso Central o por un trastorno médico
B.	Los trastornos del comportamiento son explicados mejor por un diagnóstico psiquiátrico
C.	Biomarcadores altamente sugerentes de enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa

### ***Variantes con compromiso de lenguaje: afasia progresiva primaria***

La afasia progresiva primaria engloba tres entidades distintas: la afasia progresiva no fluente (APNF), la demencia semántica (DS) y la afasia progresiva logopénica (APL)<sup>45</sup>. APNF y DS son parte del espectro de DFT, mientras que la APL es una forma atípica de presentación de la EA (por lo cual no nos extenderemos en esta última). Esta sección se refiere a la APNF y DS.

### ***Afasia progresiva no fluente***

La APNF se caracteriza por una pérdida gradual de habilidades del lenguaje expresivo con habla no fluente, pobremente articulada, agramatismo y frecuentes parafasias (ej. *pápiz* por *lápiz*). La repetición de palabras multisilábicas y frases está afectada, pero la repetición y comprensión de palabras aisladas y frases cortas están conservadas. Existen dificultades en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas. Los estudios de neuroimagen muestran atrofia de región insular y frontal inferior del hemisferio dominante (usualmente izquierdo)<sup>46</sup>.

Un subgrupo de pacientes con APNF puede presentar apraxia del habla. Esta asociación podría revelar la presencia de una degeneración corticobasal (DCB) o ELA de inicio bulbar<sup>47</sup>. Algunos aspectos de la cognición social y el reconocimiento de emociones también parecen estar afectados<sup>40</sup>.

### ***Demencia semántica***

La DS es definida por una profunda pérdida del conocimiento conceptual o memoria semántica, causando anomia y alteración en la comprensión de palabras, y reconocimiento de caras y objetos. El habla es fluída, carente de contenido, con sustituciones de palabras específicas por términos más generales (ej. *esa cosa, eso*) y gramática conservada. La nominación está alterada, con errores semánticos (ej. *animal por caballo*). Los pacientes son incapaces de entender palabras inusuales y fallan en tareas semánticas en las cuales se deben asociar palabras de acuerdo a su significado. La repetición de palabras y frases es normal, aunque el paciente desconoce su significado. La patología y neuroimagen demuestran un patrón consistente de atrofia de lóbulos temporales anterior e inferior, típicamente asimétrica, mayor a izquierda<sup>48,49</sup>. Cuando la predominancia es derecha los pacien-

tes tienen alteraciones conductuales asociadas a dificultades para reconocer rostros<sup>50</sup>.

### ***Esclerosis lateral amiotrófica***

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más frecuente de presentación (70%) de la enfermedad de motoneurona. Se caracteriza por una pérdida progresiva de motoneuronas inferiores (MNI) en tronco cerebral y médula espinal y pérdida de motoneuronas superiores (MNS) en lámina VI de corteza cerebral. Mientras la afectación de la MNS causa espasticidad, debilidad e hiperreflexia, el compromiso de la MNI produce debilidad, atrofia muscular y fasciculaciones. A nivel bulbar se produce debilidad y atrofia muscular de la lengua con disartria flácida y disfagia. Un 70% se inicia en extremidades, 25% a nivel bulbar y 5% respiratorio.

La incidencia de ELA en la población general ha sido estimada en 1,5-2,5/100.000 personas/año, levemente más frecuente en hombres (3:2)<sup>51</sup>. En los Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente 20.000 personas sufren ELA con alrededor de 5.000 casos nuevos al año<sup>52</sup>. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, siendo 5 a 10% casos familiares (ELAf) asociada a herencia mendeliana<sup>53</sup>. La ELA se presenta generalmente entre la 5<sup>a</sup> y 7<sup>ma</sup> década de vida, siendo los casos de ELAf más precoces (aproximadamente 10 años).

La sobrevida es de 50% a 2,5 años después del inicio de los síntomas y sólo 20% de los pacientes sobrevive entre 5-10 años<sup>54</sup>.

Otras formas clínicas de EMN son: i) la parálisis bulbar: involucra núcleos bulbares y se manifiesta por disartria y trastornos de la deglución; ii) la atrofia muscular primaria con afectación exclusiva de la motoneurona inferior; iii) esclerosis lateral primaria, de menor frecuencia frecuente, afecta sólo motoneurona superior y suele tener una evolución más larga.

ELA tiene a su vez distintos fenotipos, descritos en la Tabla 2. La heterogeneidad de esos fenotipos se basa en la región corporal de inicio, compromiso de MNS o MNI y la velocidad de progresión<sup>55</sup>. La forma piramidal tiene una sobrevida más larga, mientras las formas de presentación respiratoria y bulbar tienen el peor pronóstico<sup>56</sup>.

Actualmente, el diagnóstico de ELA se basa en el reconocimiento de claves clínicas, hallazgos neurofisiológicos, y la exclusión de diagnósticos alternativos (criterios en Anexos 1 y 2).

**Tabla 2. Fenotipos de la esclerosis lateral amiotrófica**

Fenotipo	Características
Clásica	Síntomas de inicio involucran extremidades superiores e inferiores con afectación de motoneurona superior e inferior
Bulbar	Se presenta con disfagia y/o disartria, atrofia y fasciculaciones de lengua
Flail arm	Caracterizada por debilidad proximal y atrofia de las extremidades superiores
Flail leg	Caracterizada por debilidad distal y atrofia de las extremidades inferiores
Piramidal	Signos prominentes de motoneurona superior, con signos de motoneurona inferior menos evidentes pero presentes
Respiratorio	Se presenta con compromiso respiratorio desde el inicio, manifestada por ortopnea o disnea
Motoneurona inferior pura	Clínicamente y electrofisiológicamente con compromiso de motoneurona inferior
Motoneurona superior pura	Clínicamente con compromiso de motoneurona superior

### Alteraciones cognitivas en ELA

La prevalencia estimada de deterioro cognitivo (DC) en ELA es muy variable (10-75%)<sup>57,58</sup>, debido a distintos métodos de selección de pacientes, de evaluación y tamaño muestral<sup>59</sup>.

El DC se ha correlacionado con pérdida de sustancia gris en regiones frontales, parietales y límbicas en estudios con RM cerebral<sup>60,61-64</sup> y se describen anomalías en sustancia blanca fronto-temporal en pacientes con ELA sin demencia<sup>65</sup>.

### Disfunción ejecutiva

El 50% de casos puede presentar disfunción prefrontal y 10-15% cumple criterio para DFT<sup>7,11,66,67</sup>. Este déficit ha sido correlacionado con hipometabolismo o disminución del flujo sanguíneo cerebral en lóbulos frontales en estudios con FDG-PET<sup>68-70</sup> y SPECT (*single photon emission computed tomography*) respectivamente<sup>71</sup>.

El déficit más prominente es la reducción de la fluidez verbal<sup>72,73</sup>, correlacionada con activación reducida en giros frontal-medio-inferior y giro cingulado anterior en RM funcional (fMRI)<sup>73</sup>. También se han reportado trastornos en la atención (*paced auditory serial addition test*-PASAT)<sup>66</sup>; memoria de trabajo (serie de dígitos en orden inverso)<sup>7</sup>; planificación (Torre de Hanoi)<sup>74</sup> y flexibilidad cognitiva (Test de clasificación de cartas de Wisconsin-WCST)<sup>75</sup>, capacidad de inhibición y toma de decisiones (*Iowa Gambling Task*-IGT)<sup>76,77</sup>.

### Memoria

Un metanálisis evidenció alteración en la memoria visual inmediata y diferida, y la memoria

verbal inmediata<sup>78</sup>. La disfunción prefrontal sería la causa del déficit del recuerdo diferido<sup>58,79</sup>. La severidad del trastorno se correlacionaría con hipoperfusión frontotemporal y talámica en SPECT<sup>79</sup>.

### Procesamiento emocional y cognición social

Pacientes con ELA bulbar tienen dificultad para reconocer rostros<sup>80</sup> y estímulos amenazantes a través de rostros (asociado a daño en la amígdala)<sup>81</sup> y tienden a evaluar imágenes afectivas más positivamente que los controles, neutralizando aquellas imágenes extremas y evaluando las neutras como más emocionantes<sup>82</sup>. Un estudio con RM funcional demostró una mayor activación en el giro supramarginal derecho en pacientes con una sensibilidad alterada a claves sociales y emocionales<sup>83,84</sup>. También se han reportado déficits en la Teoría de la Mente y detección del sarcasmo<sup>77,85,86</sup>.

### Lenguaje

El hallazgo más frecuente es la disminución de fluidez verbal y anomia<sup>9,87</sup> que puede evolucionar a mutismo. Existen también ecolalia, perseveraciones y expresiones estereotipadas. Los déficits en fluidez lexical y nominación por confrontación se han correlacionado con activación alterada del área de Broca y regiones temporales, parietales y occipitales<sup>64,88</sup>. La presencia de afasia progresiva no fluente y/o apraxia del habla es más frecuente en pacientes con ELA bulbar (con disartria espástica o mixta espástica-flácida)<sup>89-92</sup>.

### Cambios conductuales

Los cambios conductuales en pacientes con

ELA son similares a los descritos en DFT, aunque se encuentran en menor frecuencia. La apatía es prominente en 55% de pacientes y se relaciona con déficits en fluidez verbal, pero no con depresión, discapacidad motora ni respiratoria<sup>93</sup>. También pueden presentar perseveraciones (40% de los casos), glotonería, compulsiones y conductas estereotipadas<sup>88,93</sup>.

### Superposición entre DFT y ELA

Un 15% de casos con DFT desarrollan ELA en el curso de la enfermedad<sup>6,94,95</sup>.

Esta superposición tiene un patrón consistente de rápida progresión, incluyendo síntomas conductuales y cognitivos seguidos en un período de 1-2 años (hasta 7 años), de síntomas motores<sup>9</sup>.

Los trastornos conductuales son similares a aquellos encontrados en DFTvc<sup>96-98</sup>. Análisis de series pequeñas sugieren la presencia de síntomas psicóticos, como ideas delirantes y alucinaciones en casos con DFT-ELA<sup>96,99,100</sup>. Las ideas delirantes se presentan como psicosis de aparición tardía, que precede los trastornos conductuales<sup>101-104</sup> y remiten espontáneamente en el curso de la enfermedad. La alteración del lenguaje se manifiesta por una afasia progresiva no fluente, a veces mixta, llevando finalmente a mutismo<sup>9,105</sup>. Estudios con neuroimágenes han demostrado atrofia de áreas frontotemporales e hiperintensidad de sustancia blanca temporal medial anterior, similar a los cambios vistos en pacientes con DFT pura<sup>106</sup>. La presencia de afasia y apraxia verbal se ha asociado con atrofia en área de Broca<sup>105</sup>. Usando volumetría (*voxel-based morphometry*, VBM) se encontró atrofia en corteza motora y prefrontal, giros frontales superior, medio e inferior, giro temporal superior, polos temporales y tálamo izquierdo posterior<sup>62,63</sup>.

El pronóstico en estos casos es peor que en DFT pura, con una supervivencia de 1-3 años, siendo más corta en los casos con presentación bulbar<sup>107,108</sup>. La causa de muerte suele ser neumonía aspirativa e insuficiencia respiratoria.

### Neuropatología

La patología de la DFT demuestra una atrofia de lóbulos frontotemporales y en etapas avanzadas

los giros adquieren aspecto de "filo de navaja". Los hallazgos característicos son gliosis cortical y subcortical, pérdida neuronal y microvacuolación<sup>109</sup>.

La inmunohistoquímica revela dos patrones predominantes de depósito de inclusiones neuronales. La primera está caracterizada por acumulación de proteína tau, en su forma clásica de cuerpos de Pick o en forma difusa tanto en neuronas como glia, que suele ser reconocida en casos con mutaciones del gen MAPT (*microtubule-associated protein tau*). El segundo patrón está asociado a inclusiones ubiquitina positivas (FTLD-U), tau negativas<sup>110</sup>. Un porcentaje muy pequeño de pacientes no presentan depósito de tau ni ubiquitina<sup>111,112</sup>.

Un avance importante ha sido el descubrimiento de TDP43 como la principal proteína presente en casos de DFT con inclusiones ubiquitina positivas, tau-negativas. Actualmente, es clasificada como FTLD-TDP. La TDP43 (*transactive response binding DNA*) es una proteína nuclear de 414 aminoácidos de 43 kDa, que participa en un amplio rango de procesos biológicos incluyendo actividad ligadora de ADN, ARN y otras proteínas, incluso comportándose como una proteína priónica (*prion-like*)<sup>113</sup>. En estados patológicos, se observan depósitos de inclusiones citoplasmáticas y nucleares<sup>12,13</sup>. La TDP-43 es la forma de inclusión más frecuente en casos de ELA (con excepción de los casos con mutaciones del gen SOD1), casos de DFT-ELA y en una alta proporción de pacientes con DFT pura, incluyendo aquellos con mutación en el gen de la progranulina (PGR).

En ELA se encuentran cuerpos de Bunina, inclusiones hialinas ricas en neurofilamentos y agregados proteicos en células no neuronales. La proteína TDP-43 es el principal constituyente de las inclusiones distribuida en neuronas y glia de la médula espinal, tronco y corteza cerebral, además de tálamo y núcleos basales. Las inclusiones citoplasmáticas son como madejas, granulares o densas a imitación de cuerpos de Lewy<sup>110,114,115</sup>.

En los casos de DFT-ELA estos hallazgos sobrepasan el sistema motor encontrándose inclusiones de TDP43 en neocorteza frontal e hipocampo<sup>114,116</sup>.

No hay un correlato clínico claramente establecido, sin embargo, existe un gradiente de distribución de TDP43 en ELA, DFT-ELA y DFT pura, que puede explicar la variabilidad clínica. Depósitos de TDP43 se encuentran en corteza motora, frontal, temporal y parietal, siendo de



menor grado en pacientes con ELA pura<sup>117</sup>. Así también en DFT-ELA, se observa una pérdida neuronal marcada en el giro anterior cingulado, sustancia nigra y amígdala<sup>117,118</sup>.

Tabla 3: clasificación de los subtipos de la DFT con inclusiones de TDP43<sup>119</sup>.

Existen casos de FTL-D sin inclusiones de TDP43, donde se ha identificado la proteína FUS/TLS (*fused in sarcoma/translated into liposarcoma*), de 526-aminoácidos, ligadora de ADN y ARN<sup>120</sup>. Está presente en DFTvc, DFT-ELA y ocasionalmente ELA pura<sup>121,122</sup>. La DFT con FUS presenta cambios conductuales prominentes y síntomas psicóticos frecuentes<sup>118,123</sup>.

## Genética

El conocimiento genético en ELA y DFT ha crecido exponencialmente en los últimos años y está en constante evolución. La exacta relación entre genes y hallazgos patológicos todavía no está clara. Una historia familiar prominente se observa en alrededor de 5-10% de los pacientes con ELA<sup>5</sup> y en 10-27% de pacientes con DFT<sup>124</sup>. Los genes relacionados con DFT y ELA se describen en la Tabla 4. La presencia de un defecto genético en miembros de una misma familia con ELA y DFT apoya la idea de un continuo entre ambas enfermedades.

**Tabla 3. Clasificación de la degeneración frontotemporal lobar con inclusiones de proteína TDP-43 (FTLD-TDP)**

Clasificación	Inclusiones	Condición asociada
Tipo A	Numerosas INCs & NDs en lamina superficial cortical. Variable INIs	APNF DFT con mutación de gen PGRN
Tipo B	Moderada INCs en láminas corticales superficiales y profundas. Escasas NDs Escasa o ausente INIs	DFT-ELA ELA ligada a C9ORF72 DFTvc
Tipo C	Abundante NDs largas en lámina superficial cortical Pocas o ausente INCs or INIs	DS DFTvc
Tipo D	Numerosas INIs, ND cortas, escasas INCs	DFT con mutación gen VCP

DFT=demencia frontotemporal DFTvc= DFT variante conductual NDs = neuritas distróficas, ELA =esclerosis lateral amiotrófica, INCs =inclusiones neuronales citoplasmáticas, INIs = inclusiones neuronales intranucleares, PGRN = progranulina, APNF=afasia progresiva no fluente, SD= demencia semántica, VCP = valosin-containing protein.

**Tabla 4. Causas genéticas de esclerosis lateral amiotrófica y demencia fronto-temporal**

Molécula	Locus	Herencia	Frecuencia
<b>Proteínas de unión y/o procesamiento del RNA</b>			
Proteína 43 TAR de unión al DNA (TDP43)	1p36.2	Dominante	1-5%
Proteína FUS de unión al RNA (FUS)	16p11.2	Dominante	1-5%
Angiogenina (ANG)	14q11.2	Dominante	<1%
<b>Repetición de expansiones</b>			
Cromosoma 9 marco abierto de lectura 72 (C9ORF72)	9p21.3-p13.3	Dominante	40-50%
<b>Proteínas proteosómicas</b>			
Ubiquilina 2 (UBQLN2)	Xp11	Dominante	<1%
Optineurina (OPTN)	10p15-p14	Dominante	<1%
Sequestosoma (SQSTM1)	5q35	Dominante	Desconocido
Proteína que contienen valosina (VCP)	9p13	Dominante	<1%
Proteína cargada 2b del cuerpo multivesicular (CHMP2B)	3p11	Dominante	Desconocido

## Conclusión

En resumen, en los últimos años se ha intentado caracterizar la superposición clínica, patológica y genética entre DFT y ELA, pero esta asociación aún representa un desafío diagnóstico. La DFT puede ser subdiagnosticada o confundida con EA o patologías psiquiátricas, lo que conlleva un inadecuado manejo terapéutico. Al mismo tiempo, la gran variabilidad fenotípica de la ELA se traduce en dificultades para realizar un diagnóstico precoz. La etiopatogenia sigue siendo controversial, planteándose que múltiples genes, factores ambientales y otros relacionados con la edad podrían estar involucrados<sup>125</sup>.

En Chile, se han reportado series clínicas de

pacientes con DFT, pero carecemos de estudios que evalúen prospectivamente pacientes con ambas enfermedades, que establezcan las formas de presentación, comparen sistemáticamente las características de ELA y DFT y evalúen el impacto de ambas enfermedades en los pacientes y familiares. Para poder conocer mejor la realidad de estas enfermedades en nuestro medio es necesario un enfoque multidisciplinario en centros especializados<sup>126</sup>. Creemos importante desarrollar un registro nacional clínico, neuropsicológico, imagenológico, neurofisiológico y genético de pacientes con DFT y ELA y realizar un diagnóstico diferencial adecuado con patologías psiquiátricas y otras demencias, especialmente con la EA.

### Anexo 1. Criterios diagnóstico de ELA de acuerdo a El Escorial modificado, 2000

ELA Definitiva	- Signos de disfunción progresiva de motoneurona superior (MNS) e inferior (MNI) en 3 de 4 regiones corporales (bulbar, cervical, torácico y lumbosacro)
ELA Probable	- Signos de disfunción progresiva de MNS y MNI en 2 regiones corporales, con signos de disfunción de MNS rostral a los signos de MNI
ELA Probable con apoyo de laboratorio	- Signos de disfunción progresiva de MNS en 1 o más regiones corporales, junto con evidencias electrofisiológicas de compromiso de MNI al menos en 2 regiones
ELA Posible	- Signos de disfunción progresiva de MNS e MNI en sólo 1 región corporal - Signos de disfunción progresiva de MNS en 2 o más regiones corporales - Signos de disfunción progresiva de MNS e MNI en 2 regiones corporales, sin signos de disfunción de MNS rostral a los signos de MNI

### Anexo 2 Criterios diagnóstico de ELA de acuerdo al consenso de AWAJI-SHIMA, 2006

ELA Definitiva	Evidencia clínica o electrofisiológica de disfunción progresiva de motoneurona superior (MNS) e inferior en la region bulbar asociado a compromiso de 2 regiones espinales (cervical, torácico o lumbosacro), o presencia de disfunción progresiva de motoneurona superior (MNS) e inferior (MNI) en 3 regiones espinales
ELA Probable	Evidencia clínica o electrofisiológica de disfunción progresiva de MNS y MNI en 2 regiones corporales, con signos de disfunción de MNS rostral a los signos de MNI
ELA Posible	- Evidencia clínica o electrofisiológica de disfunción progresiva de MNS e MNI en sólo 1 región corporal - Signos de disfunción progresiva de MNS en 2 o más regiones corporales - Evidencia clínica o electrofisiológica de disfunción progresiva de MNS y MNI en 2 regiones corporales, sin signos de disfunción de MNS rostral a los signos de MNI
El diagnóstico de ELA requiere: (A) La presencia de: (1) Evidencia de disfunción progresiva de MNI mediante hallazgos clínicos, electrofisiológicos y neuropatológicos (2) Evidencia de disfunción progresiva de MNS mediante hallazgos clínicos (3) La extensión progresiva del compromiso se determina mediante la historia clínica, examen físico y la electrofisiología (B) Ausencia de: (1) Evidencia electrofisiológica y/o neuropatológica de disfunción de otra enfermedad capaz de causar disfunción de MNS y MNI (2) Evidencia neuroradiológica de otra enfermedad capaz de explicar los hallazgos clínicos y/o electrofisiológicos	



## Referencias

1. Shepherd GMG. Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14 (4): 278-91.
2. Thomas M, Alegre-Abarrategui J, Wade-Martins R. RNA dysfunction and aggregate pathology at the centre of an amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia disease continuum. *Brain* 2013; 136 (Pt 5): 1345-60.
3. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14 (4): 248-64.
4. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martínez-Lage M, Elman L, McCluskey L, et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65 (5): 636-41.
5. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377 (9769): 942-55.
6. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 59 (7): 1077-9.
7. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65 (4): 586-90.
8. Mioshi E, Lillo P, Kiernan M, Hodges J. Activities of daily living in motor neuron disease: role of behavioural and motor changes. *J Clin Neurosci* 2012; 19 (4): 552-6.
9. Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurol* 2001; 248 (4): 260-+.
10. Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH, Yang W. Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases. *Ann Neurol* 2003; 54: S20-S23.
11. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011.
12. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314 (5796): 130-3.
13. Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, Lee VMY, Trojanowski JQ. TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathol* 2007; 114 (1): 63-70.
14. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72 (2): 257-68.
15. DeJesus-Hernández M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72 (2): 245-56.
16. Hu WT, Seelaar H, Josephs KA, Knopman DS, Boeve BF, Sorenson EJ, et al. Survival profiles of patients with frontotemporal dementia and motor neuron disease. *Arch Neurol* 2009; 66 (11): 1359-64.
17. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58 (11): 1615-21.
18. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4 (11): 771-80.
19. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration - A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51 (6): 1546-54.
20. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Méndez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 2007; 21 (4): S14-8.
21. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10 (2): 162-72.
22. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Méndez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011.
23. Méndez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: A report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2008; 20 (2): 130-49.
24. Méndez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: Prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25 (3): 206-11.
25. Omar R, Sampson EL, Loy CT, Mummery CJ, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 2009; 256 (4): 600-7.
26. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2006; 63 (11): 1627-31.
27. Kipps CM, Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems? Neu-

- rocace 2007; 13 (4): 237-47.
28. Hornberger M, Piguet O, Kipps C, Hodges JR. Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2008; 71 (19): 1481-8.
  29. Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O, Hodges JR. Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (6): 591-3.
  30. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr Opin Neurol* 2010; 23 (6): 628-32.
  31. Kipps CM, Hodges JR, Fryer TD, Nestor PJ. Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain* 2009; 132 (Pt 9): 2566-78.
  32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12 (3): 189-98.
  33. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatr* 2006; 21 (11): 1078-85.
  34. Muñoz-Neira C, Henríquez Chaparro F, Sánchez Cea M, Ihnen J, Flores P, Slachevsky A. Propiedades Psicométricas y Utilidad Diagnóstica del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) en una muestra de ancianos chilenos. *Rev Med Chile* 2012; 140 (8): 1006-13.
  35. Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal Dysfunction Discriminates Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30 (6): 547-52.
  36. Ibáñez A, Manes F. Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology* 2012; 78 (17): 1354-62.
  37. Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, Arnold R, Hodges JR. Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain* 2009; 132 (Pt 3): 592-603.
  38. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125 (Pt 4): 752-64.
  39. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007; 45 (2): 342-9.
  40. Couto B, Manes F, Montañes P, Matallana D, Reyes P, Velázquez M, et al. Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Frontiers in human neuroscience* 2013, 7.
  41. Fernández-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2005; 43 (11): 1673-87.
  42. Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement* 2012.
  43. Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ, Hodges JR. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology* 2010; 74 (6): 472-9.
  44. Pennington C, Hodges JR, Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2011; 24 (2): 261-8.
  45. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Méndez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76 (11): 1006-14.
  46. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain* 2003; 126: 2406-18.
  47. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol* 2010; 6 (2): 88-97.
  48. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia - progressive fluent aphasia with temporal-lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-806.
  49. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6 (11): 1004-14.
  50. Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia - Behavioral-cognitive implications. *Neurology* 2003; 61 (9): 1196-203.
  51. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (1): 6-11.
  52. Naganska E, Matyja E. Amyotrophic lateral sclerosis

- looking for pathogenesis and effective therapy. *Folia Neuropathol* 2011; 49 (1): 1-13.
53. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 (6): 623-7.
  54. Talbot K. Motor neuron disease: the bare essentials. *Pract Neurol* 2009; 9 (5): 303-9.
  55. Ravits JM, La Spada AR, Ravits J, Paul P, Jorg C. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 2009; 73 (10): 805-11.
  56. Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 (7): 740-6.
  57. Woolley SC, Katz JS. Cognitive and Behavioral Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2008; 19(3): 607-+.
  58. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6 (11): 994-1003.
  59. Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol* 2013; 12 (4): 368-80.
  60. Ishikawa K, Nagura H, Yokota T, Yamanouchi H. Signal loss in the motor cortex on magnetic-resonance images in amyotrophic-lateral-sclerosis. *Ann Neurol* 1993; 33 (2): 218-22.
  61. Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, Lule D, Ethofer T, Sperfeld AD, et al. Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6 (4): 213-20.
  62. Mezzapesa DM, Ceccarelli A, Dicuonzo F, Carella A, De Caro MF, López M, et al. Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2007; 28 (2): 255-9.
  63. Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J, Henry RG, Kramer JH, Miller BL, et al. A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology* 2005; 65 (1): 75-80.
  64. Agosta F, Chio A, Cosottini M, De Stefano N, Falini A, Mascalchi M, et al. The Present and the Future of Neuroimaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2010; 31 (10): 1769-77.
  65. Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, Ng V, Simmons A, Chitnis X, et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252 (3): 321-31.
  66. Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 (5): 450-5.
  67. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (1): 102-8.
  68. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, et al. Frontal-lobe function in amyotrophic-lateral-sclerosis-a neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85 (2): 81-9.
  69. Kew JJM, Leigh PN, Playford ED, Passingham RE, Goldstein LH, Frackowiak RSJ, et al. Cortical function in amyotrophic-lateral-sclerosis-a positron emission tomography study. *Brain* 1993; 116: 655-80.
  70. Abrahams S, Kew JJM, Goldstein LH, Brooks DJ, Leigh PN. Frontal-lobe function in amyotrophic-lateral-sclerosis - a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1994; 36 (2): 273-273.
  71. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 148 (1): 95-100.
  72. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grise D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000; 38 (6): 734-47.
  73. Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer M, Williams SCR, Giampietro V, et al. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2004; 127: 1507-17.
  74. Abrahams S, Goldstein LH, AlChalabi A, Pickering A, Morris RG, Passingham RE, et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (5): 464-72.
  75. Gordon PH, Delgado D, Piquard A, Bruneteau G, Pradat PF, Salachas F, et al. The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: A cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph Lateral Scler* 2011.
  76. Lillo P, Savage S, Mioshi E, Kiernan MC, Hodges JR. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A behavioural and cognitive continuum. *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13 (1): 102-9.
  77. Girardi A, Macpherson SE, Abrahams S. Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology* 2011; 25 (1): 53-65.

78. Raaphorst J, De Visser M, Linssen W, De Haan RJ, Schmand B. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010; 11 (1-2): 27-U17.
79. Mantovan MC, Baggio L, Dalla Barba G, Smith P, Pegoraro E, Soraru G, et al. Memory deficits and retrieval processes in ALS. *European J Neurol* 2003; 10 (3): 221-7.
80. Zimmerman EK, Eslinger PJ, Simmons Z, Barrett AM. Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn Behav Neurol* 2007; 20 (2): 79-82.
81. Schmolck H, Mosnik D, Schulz P. Rating the approachability of faces in ALS. *Neurology* 2007; 69 (24): 2232-5.
82. Lule D, Kurt A, Jurgens R, Kassubek J, Diekmann V, Kraft E, et al. Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252 (12): 1517-24.
83. Lule D, Diekmann V, Anders S, Kassubek J, Kubler A, Ludolph AC, et al. Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol* 2007; 254 (4): 519-27.
84. Palmieri A, Naccarato M, Abrahams S, Bonato M, D'Ascenzo C, Balestreri S, et al. Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *J Neurol* 2010; 257 (12): 1970-8.
85. Meier SL, Charleston AJ, Tippett LJ. Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2010; 133: 3444-57.
86. Staios M, Fisher F, Lindell AK, Ong B, Howe J, Reardon K. Exploring sarcasm detection in amyotrophic lateral sclerosis using ecologically valid measures. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 178.
87. Bak TH, Hodges JR. The effects of motor neurone disease on language: Further evidence. *Brain Lang* 2004; 89 (2): 354-61.
88. Gibbons ZC, Richardson A, Neary D, Snowden JS. Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2008; 9 (2): 67-74.
89. Caselli RJ, Windebank AJ, Petersen RC, Komori T, Parisi JE, Okazaki H, et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor-neuron disease. *Ann Neurol* 1993; 33 (2): 200-7.
90. Doran M, Xuereb J, Hodges JR. Rapidly progressive aphasia with bulbar motor neurone disease: A clinical and neuropsychological study. *Behavioural Neurology* 1995; 8 (3-4): 169-80.
91. Bak TH, Hodges JR. Noun-verb dissociation in three patients with motor neuron disease and aphasia. *Brain Lang* 1997; 60 (1): 38-41.
92. Tsuchiya K, Ozawa E, Fukushima J, Yasui H, Kondo H, Nakano I, et al. Rapidly progressive aphasia and motor neuron disease: a clinical, radiological, and pathological study of an autopsy case with circumscribed lobar atrophy. *Acta Neuropathol* 2000; 99 (1): 81-7.
93. Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8 (1): 56-61.
94. Lomen-Hoerth C. Characterization of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (4): 337-41.
95. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; 60 (7): 1094-7.
96. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67 (7): 826-30.
97. Neary D, Snowden JS, Mann DMA, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal-lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53 (1): 23-32.
98. Bak TH, Hodges JR. Cognition, language and behaviour in motor neurone disease: Evidence of frontotemporal dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 29-32.
99. Ziegler LH. Psychotic and emotional phenomena associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol and Psychiatry* 1930; 24 (5): 930-6.
100. Nitrini R, Rosemberg S. Psychotic symptoms in dementia associated with motor neuron disease: A pathophysiological hypothesis. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1998; 10 (4): 456-8.
101. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinico-pathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 2009; 194 (4): 298-305.
102. Olojugba C, de Silva R, Kartsounis LD, Royan L, Carter J. De Clerambault's syndrome (erotomania) as a presenting feature of fronto-temporal dementia and motor neurone disease (FTD-MND). *Behavioural Neurology* 2007; 18 (3): 193-5.
103. Lerner AJ. Delusion of pregnancy in frontotemporal lobar degeneration with motor neurone disease (FTLD/MND). *Behavioural Neurology* 2008; 19 (4): 199-200.
104. Loy CT, Kril JJ, Trollor JN, Kiernan MC, Kwok JBJ, Vucic S, et al. The case of a 48 year-old woman with bizarre and complex delusions. *Nature Reviews Neurology* 2010; 6 (3): 175-9.
105. Bak TH, O'Donovan DG, Xuereb JH, Boniface S, Hodges JR. Selective impairment of verb processing asso-

- ciated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain* 2001; 124: 103-20.
106. Mori H, Yagishita A, Takeda T, Mizutani T. Symmetric temporal abnormalities on MR imaging in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Am J Neuroradiol* 2007; 28 (8): 1511-6.
  107. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65 (5): 719-25.
  108. Coon EA, Sorenson EJ, Whitwell JL, Knopman DS, Josephs KA. Predicting survival in frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neurology* 2011; 76 (22): 1886-93.
  109. Kril J, Halliday G. Pathological Staging of Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Molecular Neuroscience* 2011; 1-5.
  110. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114 (1): 5-22.
  111. Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2006; 112 (5): 539-49.
  112. Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *American Journal of Pathology* 2006; 169 (4): 1343-52.
  113. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, et al. Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell reports* 2013; 4 (1): 124-34.
  114. Geser F, Lee VM, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology* 2010; 30 (2): 103-12.
  115. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119 (1): 1-4.
  116. Mackenzie IR, Feldman HH. Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease with dementia, and frontotemporal dementia of the motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64 (8): 730-9.
  117. Geser F, Martínez-Lage M, Robinson J, Uryu K, Neumann M, Brandmeir NJ, et al. Clinical and Pathological Continuum of Multisystem TDP-43 Proteinopathies. *Arch Neurol* 2009; 66 (2): 180-9.
  118. Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010; 9 (10): 995-1007.
  119. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, et al. A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011; 122 (1): 111-3.
  120. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IRA. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 2009; 132: 2922-31.
  121. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010; 120 (1): 33-41.
  122. Deng HX, Zhai H, Bigio EH, Yan J, Fecto F, Ajroud K, et al. FUS-immunoreactive inclusions are a common feature in sporadic and non-SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67 (6): 739-48.
  123. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011.
  124. Seelaar H, Kamphorst W, Koning I, Rizzu P, van Swieten JC. Genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 2008; 70 (11): A315-6.
  125. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2013; 12 (3): 310-22.
  126. Merrilees J, Klapper J, Murphy J, Lomen-Hoerth C, Miller BL. Cognitive and behavioral challenges in caring for patients with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11 (3): 298-302.